



(19) RU (11) (21) 94009996 (13) A1

(51) 6 A 61 K 49/04, A 61 B 6/00

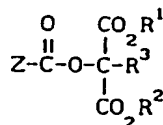
Комитет Российской Федерации  
по патентам и товарным знакам

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЗАЯВКЕ

1

- (21) 94009996/14 (22) 28.03.94  
(31) 038371 (32) 29.03.93 (33) US  
(43) 27.10.95 Бюл. № 30  
(72) Эдвард Р. Бейкон(US)  
(71) Стерлинг Уинтроп Инк. (US)  
(74) Матвеева Н.А.  
(54) ИОДИРОВАННЫЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ ПРОПАНДИОАТЫ, РЕНТГЕНО-КОНТРАСТНАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ И СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ РЕНТГЕНОВСКОГО ИЗОБРАЖЕНИЯ  
(57) Соединение, имеющее строение

2



где (z -)-COO представляет собой остаток иодированной ароматической кислоты; заместители R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> независимо друг от друга представляют собой алкил, фторалкил, циклоалкил, арил или аралкил; заместитель R<sub>2</sub> представляет собой H, алкил, фторалкил, циклоалкил, арил, аралкил, алкокси, арилокси, циано, сульфонат, карбоксамидо, сульфамидо, CO<sub>2</sub>-алкил, CO<sub>2</sub>-арил или CO<sub>2</sub>-аралкил; используемые в качестве контрастирующих агентов в рентгеновских контрастирующих композициях и способы получения диагностических изображений.

RU

94009996

A1

НИИГПЭ

18 ДЕК 1995

001 3 00000000

AI

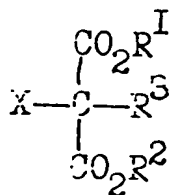
94009996

RU

держит от I до 20 атомов углерода, как это определено выше; арилокси-группу, арильная часть которой содержит от 6 до 10 атомов углерода, как это определено выше; циано-группу; сульфонатную группу; сульфонамидо-группу;  $\text{CO}_2$ -алкил, алкильная часть которой принимает значения, описанные выше;  $\text{CO}_2$ -арил, арильная часть которой принимает значения, описанные выше;  $\text{CO}_2$ -аралкил, аралкильная часть которой принимает значения, описанные выше; и им подобные.

Вышеуказанные алкильные, циклоалкильные, арильные, аралкильные и алкокси-группы в формуле I могут быть незамещенными или замещенными различными заместителями, которые не оказывают неблагоприятного влияния на стабильность или эффективность соединений в качестве рентгеноконтрастирующих агентов; такими заместителями могут быть алкил, циклоалкил, арил, аралкил, алкокси, гидроксид, ацилокси, галоген, такой, как фтор, хлор, бром и йод, ациламино, карбоалкокси, карбамоил и им подобные. Однако наличие реакционноспособных заместителей, таких, как атом галогена, у атома углерода нежелательно, если он находится в активированном положении молекулы.

Соединения настоящего изобретения могут быть получены реакцией карбоксилата иодированной ароматической кислоты с функционализированным пропандиоатом, имеющим формулу:



При использовании в качестве рентгеновского контрастирующего агента соединение настоящего изобретения предпочтительно содержит, по меньшей мере, приблизительно 35%, более предпочтительно 40 % масс. иода.

В предпочтительных воплощениях соединения настоящего изобретения могут быть сформулированы в рентгеноконтрастные композиции в виде частиц, предпочтительно рентгеновские контрастирующие композиции в виде нано-частиц, которые описаны в известной опубликованной Европейской публикации EP-A-0-498482. Такие композиции в виде нано-частиц могут быть получены путем диспергирования соединений настоящего изобретения в жидкой дисперсионной среде и мокром измельчении соединения в присутствии жесткой измельчающей среды и модификатора поверхности до образования нано-частиц. С другой стороны, модификатор поверхности может контактировать с соединением после перемешивания.

Рентгеновские контрастирующие композиции настоящего изобретения содержат описанные выше соединения, предпочтительно в форме частиц, и физиологически приемлемый носитель для этого соединения. Например, частицы могут быть диспергированы в водной жидкости, которая служит носителем для рентгеновского контрастирующего агента. Другими приемлемыми носителями являются жидкие носители, такие, как смесевые водные и неводные растворители, такие, как спирт; гели; газы, такие как воздух; порошки.

~~Рентгеновая контрастирующая композиция может содер-~~

Рентгеновская контрастирующая композиция может содержать приблизительно 1 - 99,0 %, предпочтительно 2 - 45 % и более предпочтительно 10 - 25 % мас. вышеописанных частиц, причем остающаяся часть композиции составляют носитель, добавки и т.д. Композиции, содержащие до 100 % мас. частиц, предполагаются тогда, когда композиция находится в лиофилизированной форме.

Доза контрастирующего агента, которая должна быть использована, может быть выбрана в соответствии с методиками, известными квалифицированным в данной области специалистам, так, чтобы достигался достаточный эффект усиления контрастности. Обычные дозы могут лежать в интервале от 50 до 350 мг йода/кг веса тела для многих применений с целью получения изображения. Для некоторых применений, например, для лимфографии, эффективными могут быть более низкие дозы, например, 0,5 - 20 мг  $I$ /кг.

Контрастирующая рентгеновская композиция может содержать одну или более обычных добавок, используемых для контроля и/или усиления свойств рентгеновского контрастирующего агента. Например, могут быть добавлены загустители, такие как декстрин или сывороточный альбумин человека, буферы, агенты, регулирующие вязкость, суспендирующие агенты, пептизирующие агенты, агенты против свертывания, смешивающие агенты, а также другие лекарства и т.д. Неполный список некоторых конкретных добавок включает смолы, сахара, такие как декстрин, сывороточный альбумин человека, желатин, альгинат натрия, агар, декстрин, пектин и

дована. Приемлемыми путями применения являются внутривенное (артериальное или венозное) применение с помощью катетора, внутривенная инъекция, подкожное введение, внутримышечное введение, внутриволоочечное введение, внутрицистернальное введение, оральное введение, введение путем ингаляции, введение непосредственно в полости тела, например, артрография и т.д.

Кроме предпочтительных воплощений, например, для получения изображения кровяных депо, печени, селезенки и лимфатических узлов, контрастирующие рентгеновские композиции настоящего изобретения, как ожидается, могут быть использованы в качестве контрастирующих агентов для любого органа или полости тела. Например, композиции настоящего изобретения, как ожидается, могут быть использованы в качестве ангиографической контрастирующей среды, урографической контрастирующей среды, миелографической контрастирующей среды, контрастирующей среды для желудочно-кишечного тракта, холестографической и холангиографической контрастирующей среды, гиперсальпинографической контрастирующей среды, оральной контрастирующей среды и бронхографической контрастирующей среды.

Изобретение иллюстрируется с помощью следующих примеров, но эти примеры не ограничивают данное изобретение.

#### Пример I

Получение 1,3-бис(этокси)-1,3-бис(оксо)-2-пропил-3,5-бис(ацетиламино)-2,4,6-триодбензоата.